

令和7年度運営評議会

創薬資源研究支援センター



NIBN

National
Institutes of
Biomedical Innovation, Health and
Nutrition

『創薬資源研究支援センター』

▶ 背景・社会的意義等

- オルガノイド培養技術、遺伝子編集技術等新たな技術の普及
- よりヒトの病態に即した創薬研究ツールの必要性

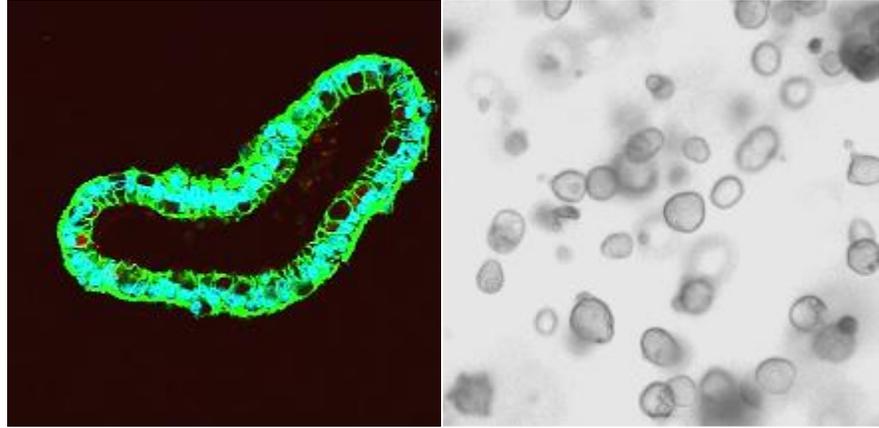
新たな創薬研究ツールの開発 → 研究ツールの供給

▶ 目標・令和7年度実績・成果・課題

新たな創薬研究ツールの開発：脳血管内皮細胞の作製効率・品質向上、オルガノイド由来創薬研究ツールの開発
新たな輸送・凍結技術開発：組織輸送液、凍結保護剤の製品化と機能保持細胞・組織の凍結技術開発
新たな資源供給体制の構築：新規資源の登録と研究者への研究資源の提供

▶ ポイント

BBBモデル：新たな高効率・高品質誘導法の確立
オルガノイド：高機能腸管上皮モデルの確立・応用
新規輸送・凍結技術：凍結保護剤の上市、シート組織・臓器の凍結法確立
新規資源：Conditional KOマウス、オルガノイド等の資源化

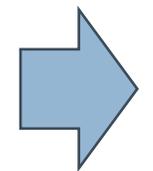


『創薬資源研究支援センター』のミッション

適正な創薬標的探索・検証に必要なモデルの開発 ⇒ 効率的な創薬研究を加速

新規資源による研究ツール開発

- 遺伝子編集技術
- 高精度な分化誘導技術
- 高度な培養技術・受精技術・解析技術

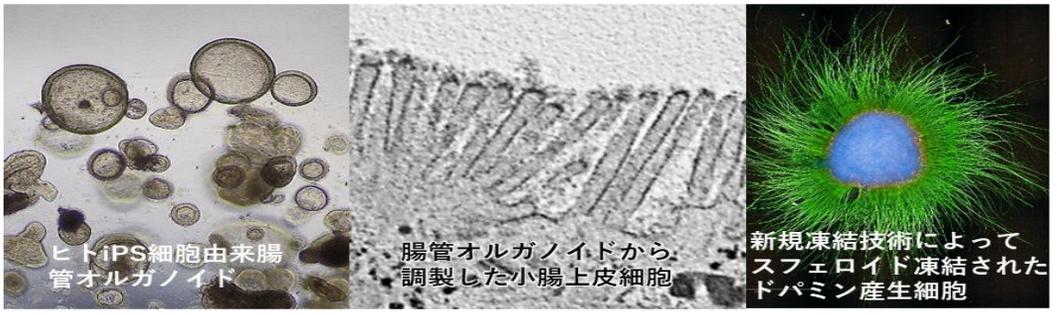


不足している研究ツールの充足
ヒトへの外挿性向上

開発した新規資源の提供体制構築

- 組織輸送液、凍結保護剤、凍結保管技術、解凍技術
- 使いやすくシステム化された提供体制構築

<創薬研究ツール開発>



<創薬研究ツール提供>



創薬資源の提供を通じて迅速・確実な創薬研究等の実施を支援する

『創薬資源研究支援センター』の研究プロジェクト（令和7年度）

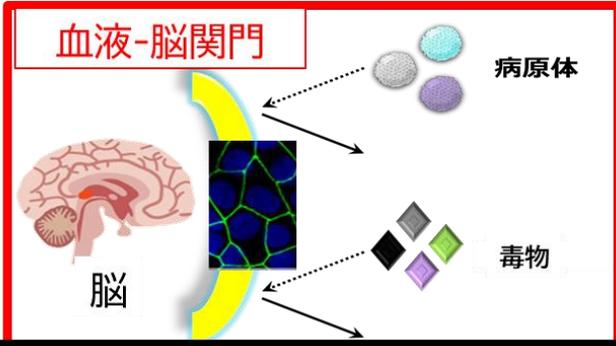
機能保持資源等の有用生物資源の開発（創薬研究ツール）

【創薬細胞モデル研究プロジェクト】

【創薬機能性オルガノイド研究プロジェクト】

生体模倣システム：血液-脳関門モデル

機能性オルガノイド



特殊な器官のモデルを研究

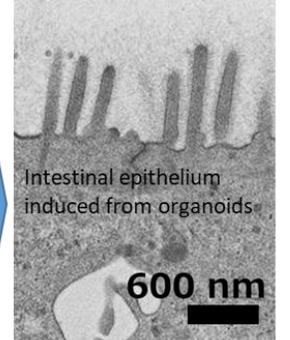
川端リーダー



水口リーダー



腸管
オルガノイド



新しい高機能モデルを研究

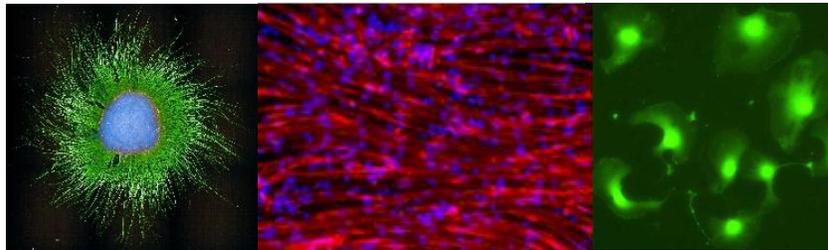
高品質な機能保持資源等の有用生物資源の供給体制構築

【創薬資源研究プロジェクト】

【疾患モデル小動物研究室】

in vitro資源の供給

in vivo資源の提供



小原リーダー



鎌田リーダー

腎臓疾患

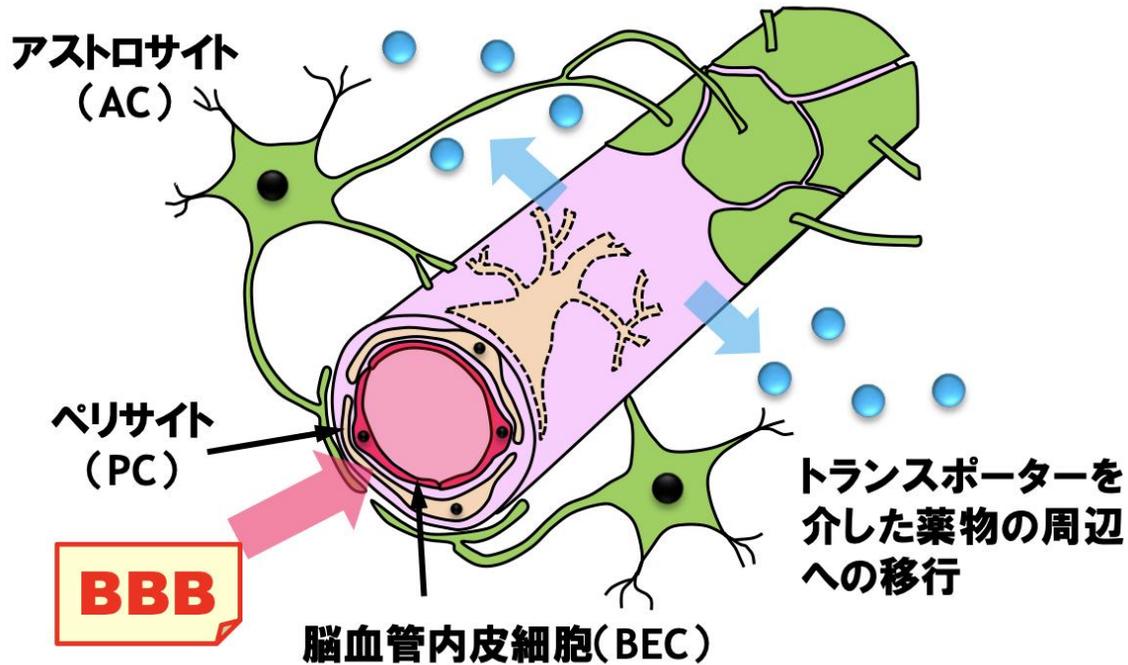


てんかん



『創薬細胞モデル研究プロジェクト』：成果のトピック

BBBの構造と特徴



脳血管内皮細胞間の強固なタイトジャンクションの形成、ならびにトランスポーターの発現により、血液中から脳実質側への物質の移行は厳密に制御されている。

創薬細胞モデル研究プロジェクト

細胞製造・保存法開発

遺伝子Xの導入：
iPS-BMECの上皮マーカーの低減に世界で初めて成功！



iPSC-BMEC

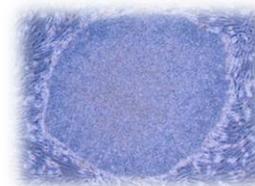


iPSC-PC



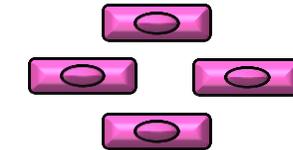
iPSC-AC

課題

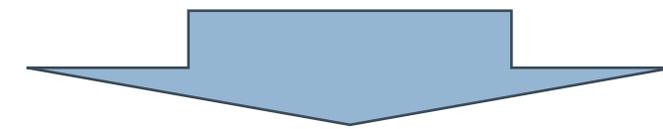


iPS 細胞

分化誘導効率向上



iPS 細胞由来
血管内皮細胞

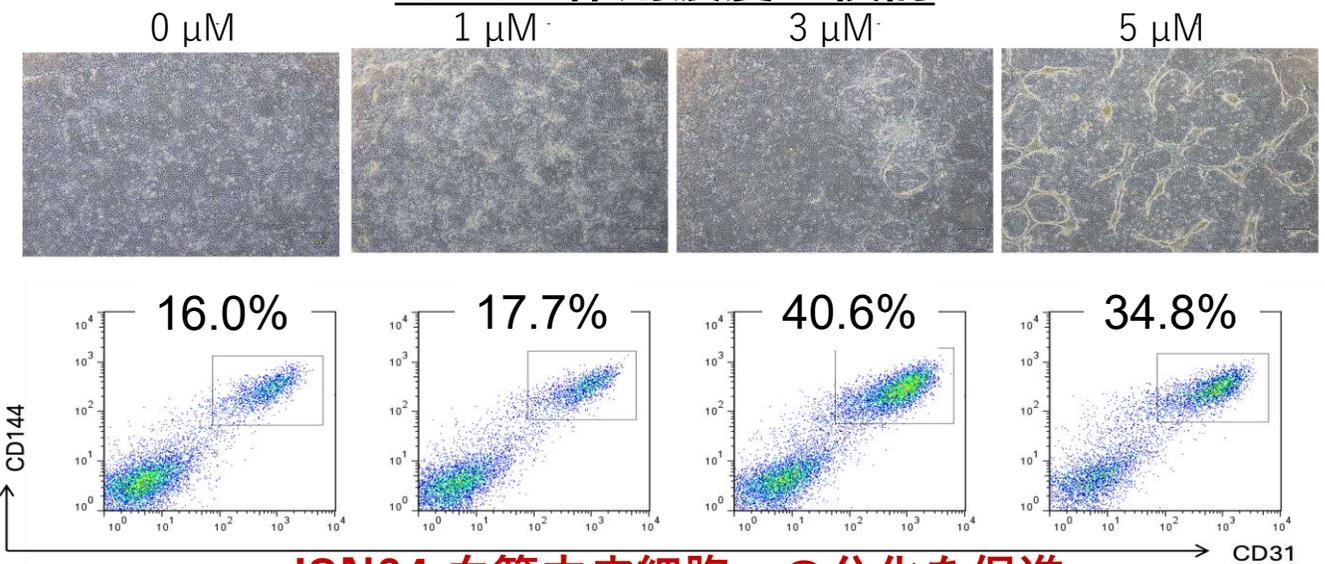


乳酸菌由来オリゴ DNA iSN04(18 塩基)：
筋芽細胞、血管平滑筋細胞などの中胚葉系細胞への分化促進
血管内皮細胞への分化促進効果を検討

in vitro BBB モデルを構築できれば、
非臨床探索段階でヒト外挿性の高い評価が可能になる

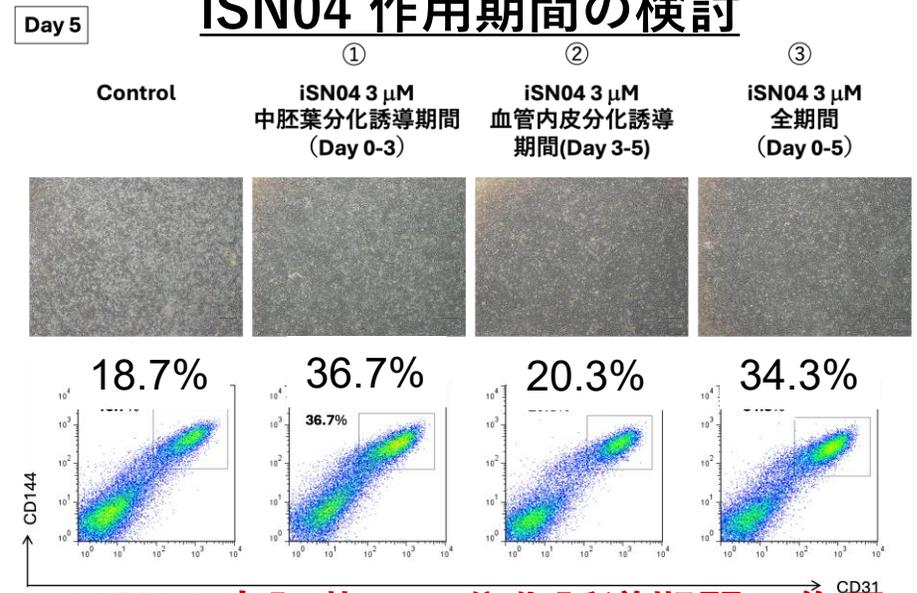
乳酸菌由来核酸 iSN04 による血管内皮分化誘導

iSN04 作用濃度の検討



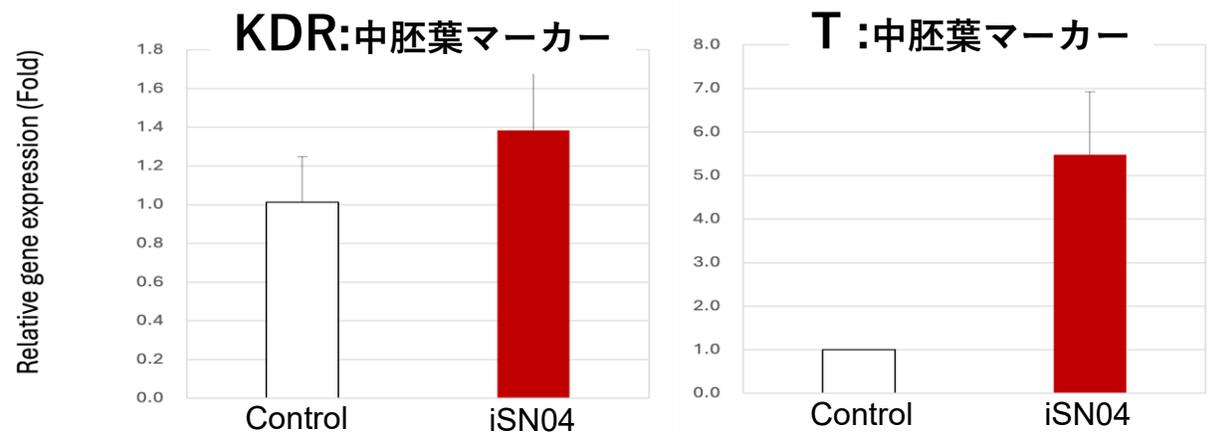
iSN04 血管内皮細胞への分化を促進

iSN04 作用期間の検討

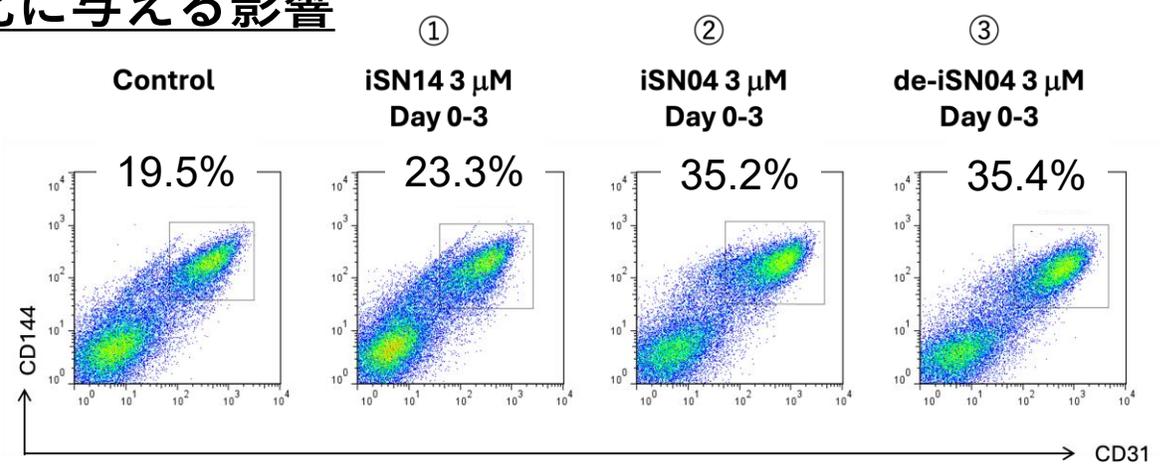


iSN04 中胚葉への分化誘導期間に作用

iSN04が中胚葉分化に与える影響



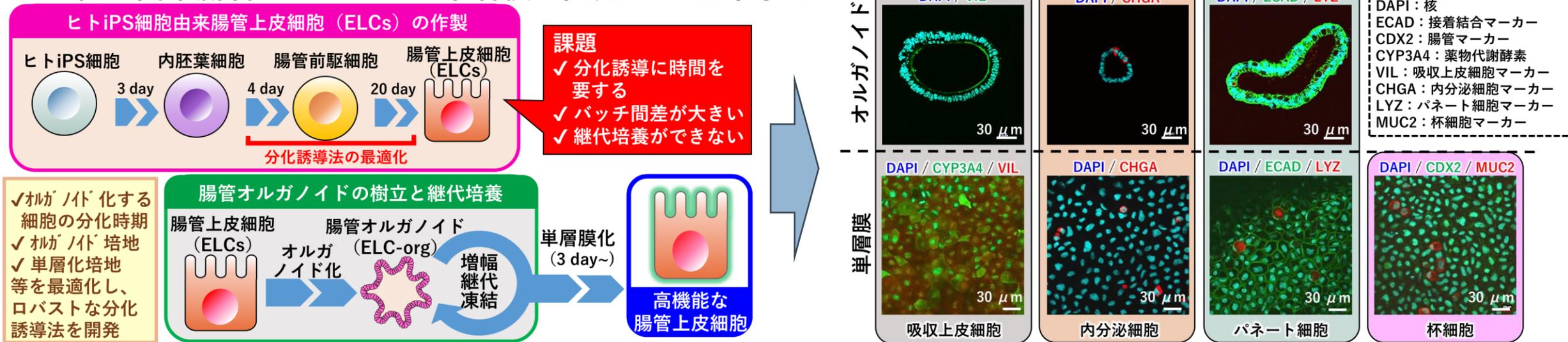
iSN04 中胚葉への分化促進



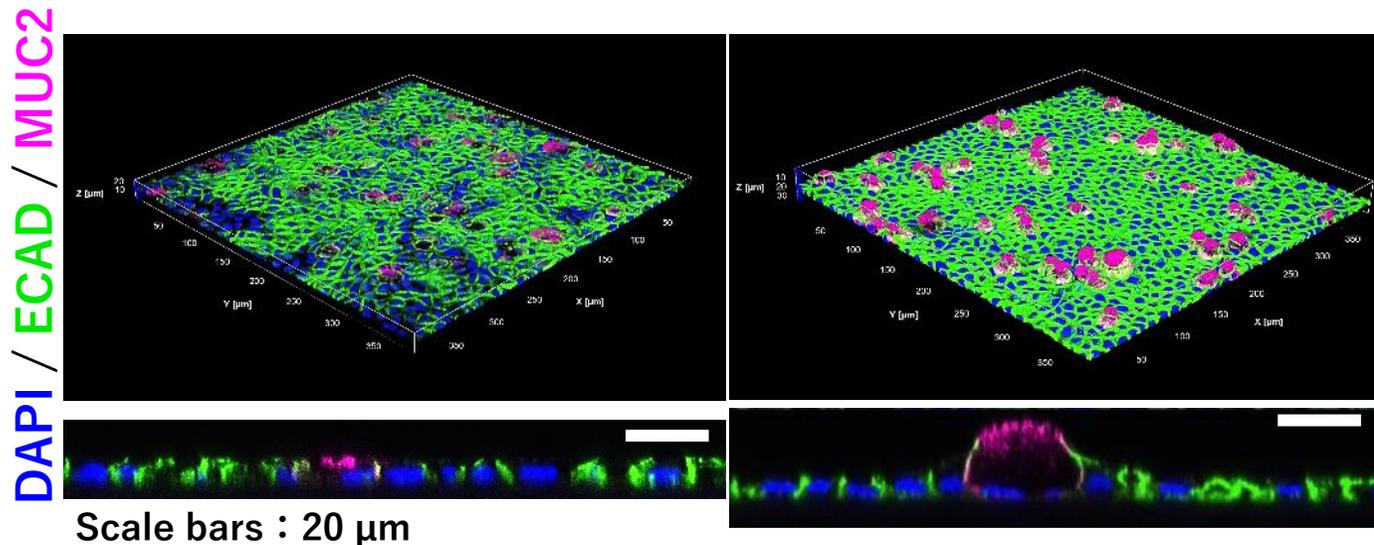
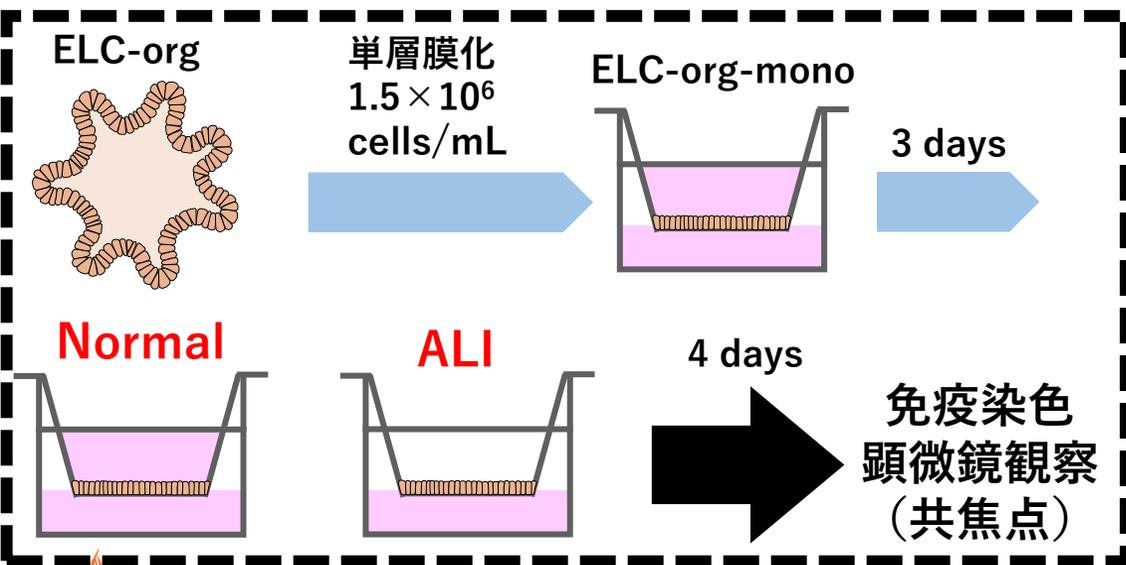
iSN04 配列特異性あり

『創薬機能性オルガノイド研究プロジェクト』：成果のトピック

ヒトiPS細胞由来腸管オルガノイド単層膜の開発→R8上市予定



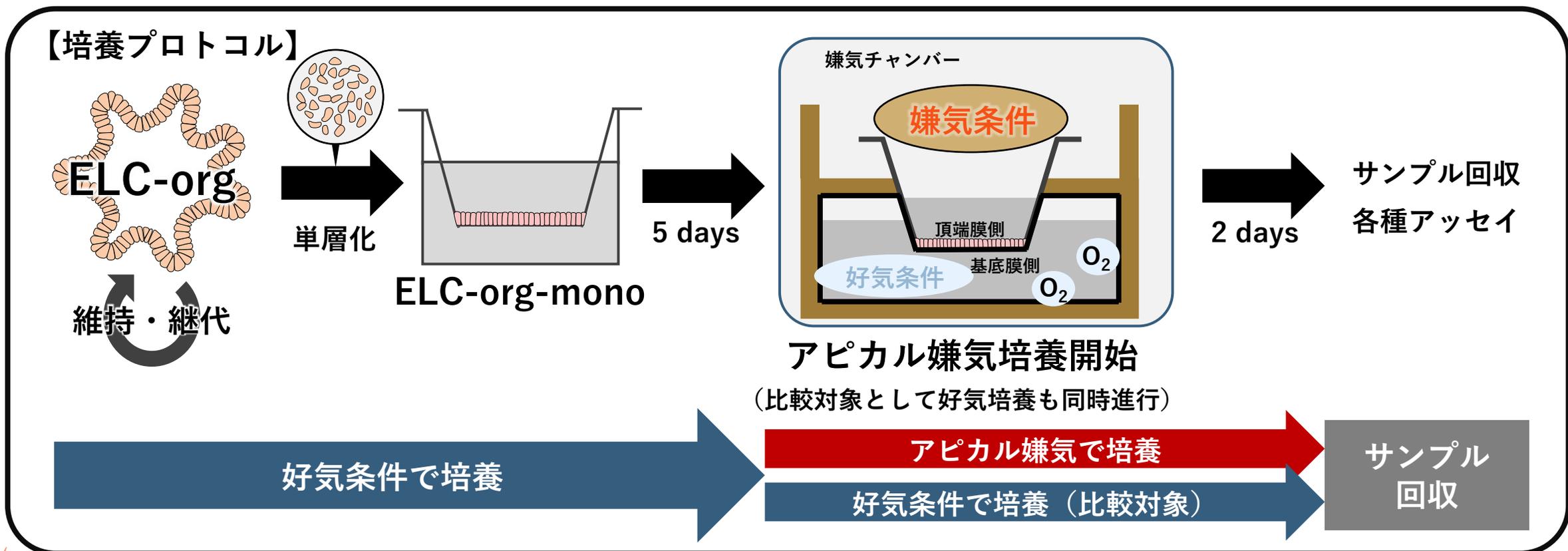
ALI (Air-Liquid Interface: 気液界面) 培養における杯細胞の発達



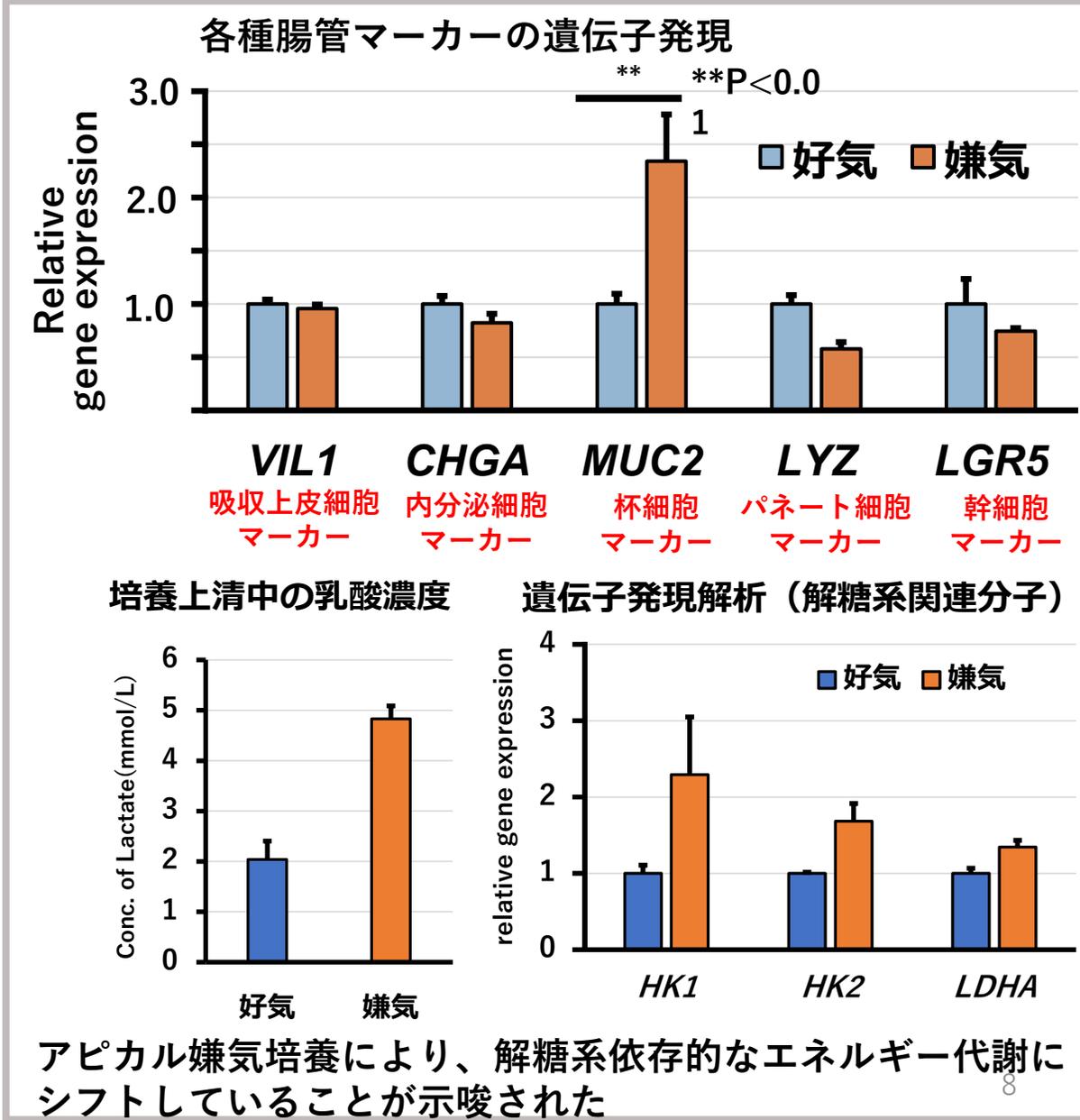
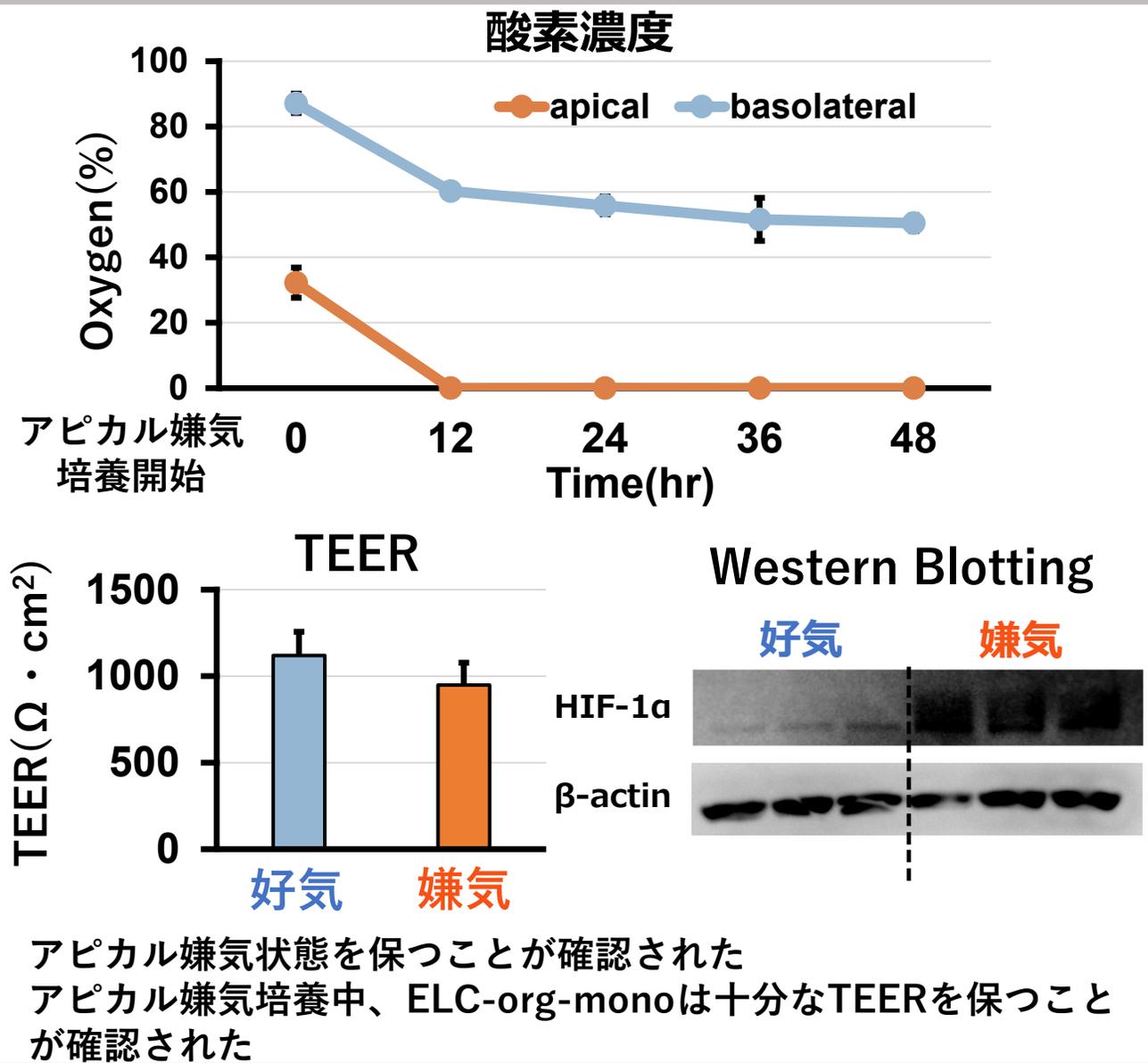
マイクロバイーム制御医薬品のためのADMET評価技術への応用 ヘルス・メディカル微生物研究センターとの連携

【課題】 アピカル嫌気培養時の腸管細胞の機能について、詳細な検討を行った報告はこれまでにない

【目的】 ヒトiPS細胞由来腸管オルガノイド単層膜（ELC-org-mono）を用いたアピカル嫌気培養を行い、その影響を評価する



マイクロバイーム制御医薬品のためのADMET評価技術への応用



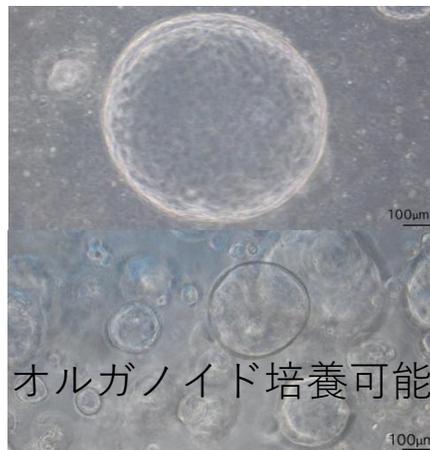
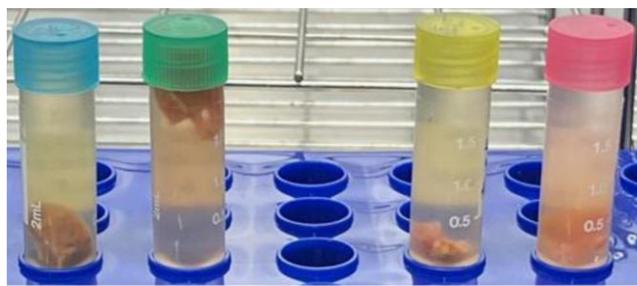
『創薬資源研究プロジェクト』：成果のトピック

— 機能細胞の提供体制構築に関する研究（組織輸送液、凍結保護剤） —

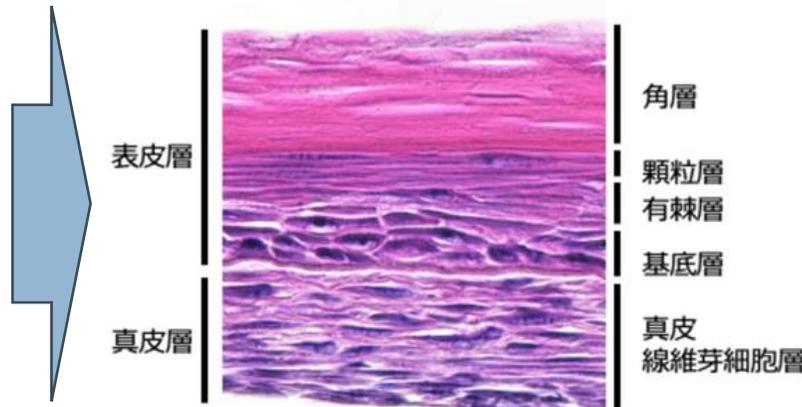
Step0 組織輸送液

外科切除した組織を生きのまま提供可能

肝がん・肺がん由来組織
4°C, 7日間保存後培養開始



3D皮膚モデル等 機能保持組織の輸送→薬効・安全性評価

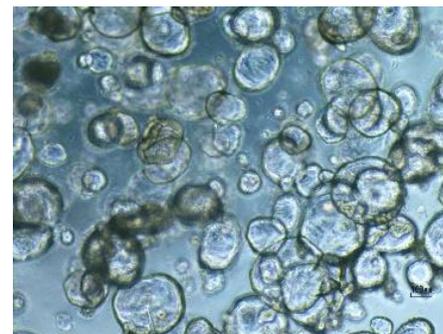
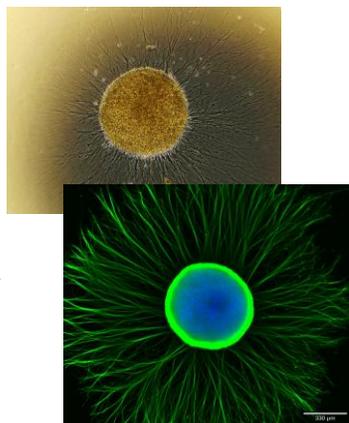
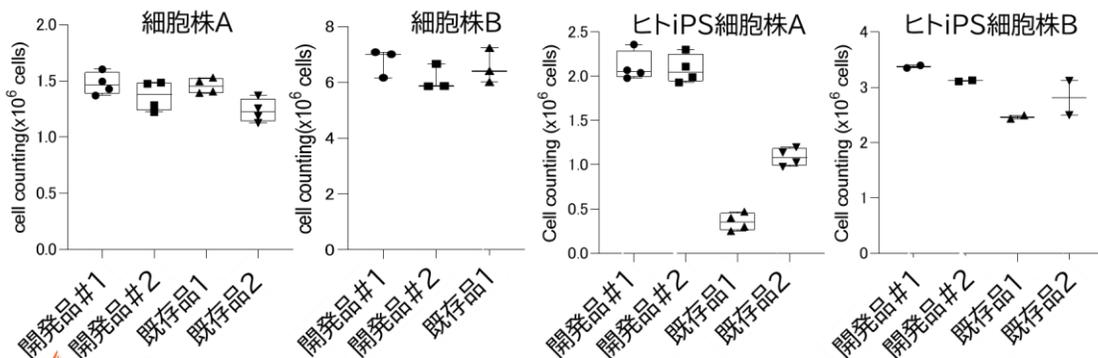


表皮層 + 真皮層
輸送液下、4°Cで5日間
正常な組織像を
維持可能

Step 1 凍結保護剤

凍結保護剤成分：DMSO、タンパク質（アルブミン）、糖、緩衝液、培地

⇒ これらの組成改良で細胞集塊に適した保護材を開発 **R8年春上市予定**

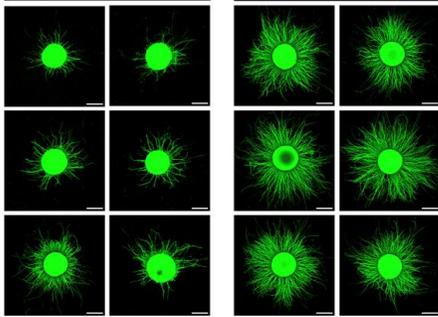


がん細胞株（一般細胞株）
ヒトiPS細胞株
スフェロイド（神経）
オルガノイド（腸管）
で検証済み

一機能細胞の提供体制構築に関する研究（凍結保護剤、凍結技術）一

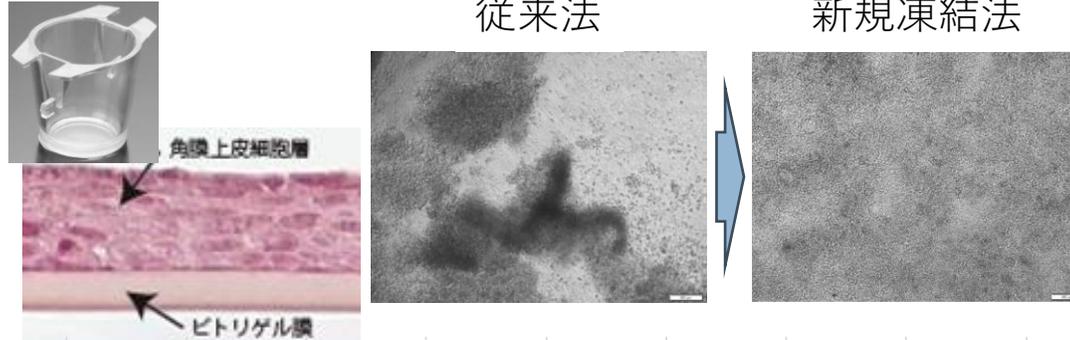
【スフェロイド】

従来法 新規凍結法

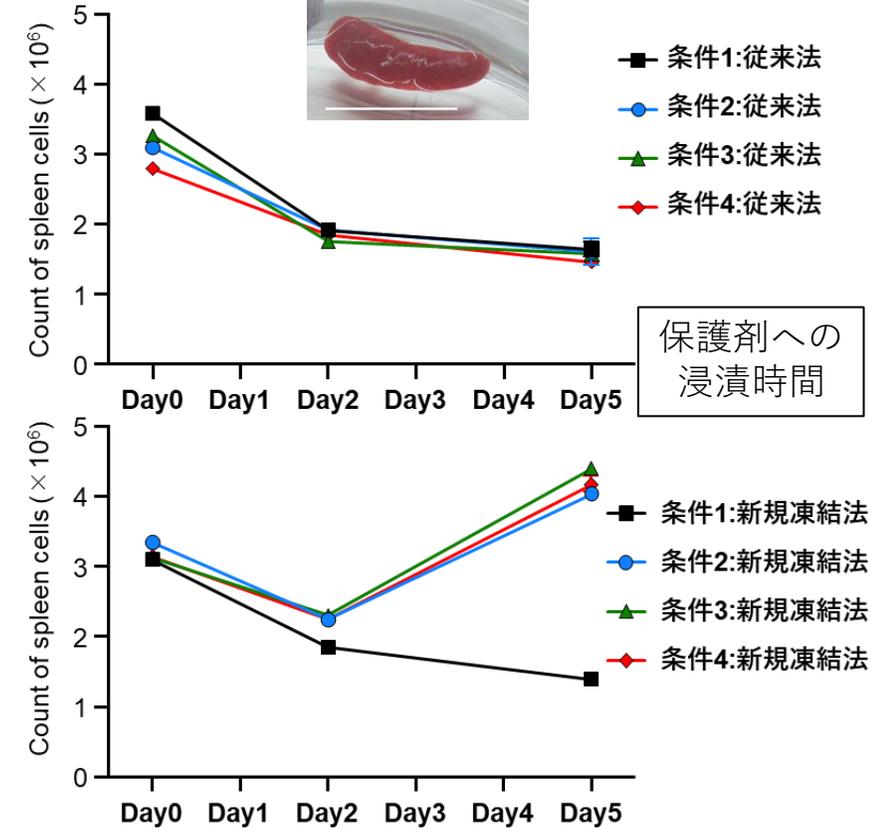


【角膜シート】

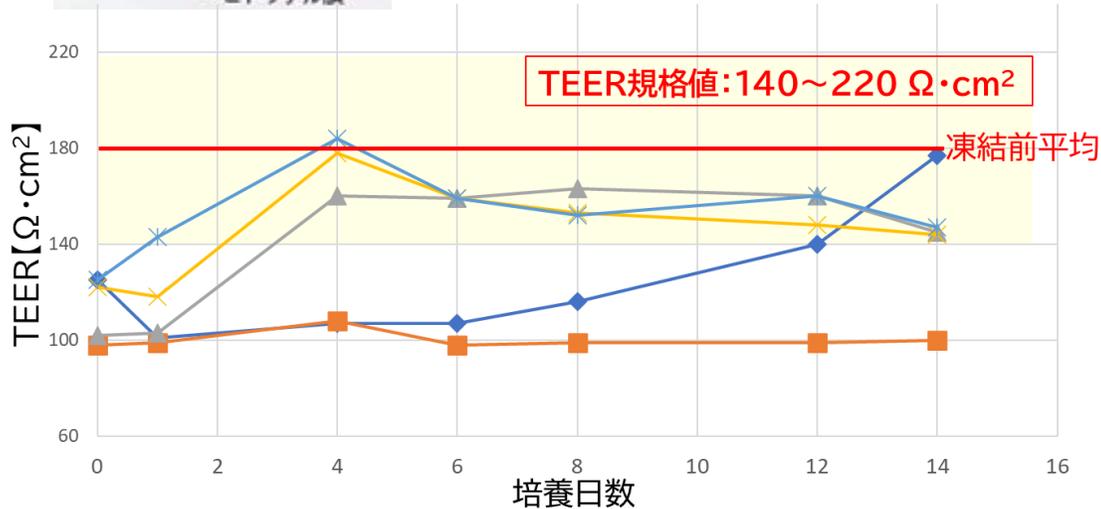
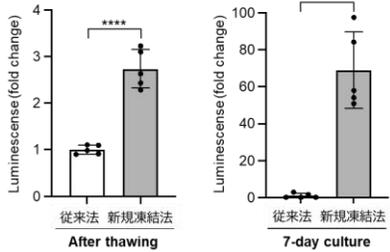
従来法 新規凍結法



【マウス脾臓】



【オルガノイド】



オルガノイド・スフェロイド、シート状組織・小さな臓器を凍結 → 様々な分野に応用可能

非常に多くの共同研究に発展

共同研究（アカデミア）：大阪大学、成育医療研究センター、筑波大学、大阪医療センター、農研機構、感染研

共同研究（企業）：菱豊フリーズ、中部電力、ベリタス、医学生物学研究所、ナカライテスク、アンズコーポレーション

『疾患モデル小動物研究室』：成果のトピック

ゲノム編集技術による内在性遺伝子発現を維持したConditional KOマウスの作製

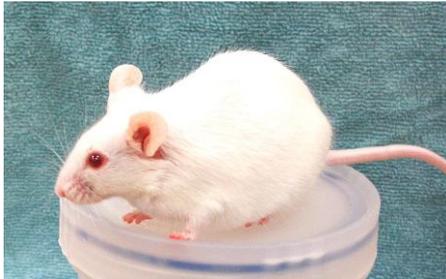
【課題】

- ①組織特異的かつ時期特異的な遺伝子の制御を実現したい
→薬物誘導による時間・空間的な制御
 - ②組織特異的プロモーター制御下の遺伝子発現に影響しない
→目的遺伝子のKOと、制御下にある遺伝子発現を両立
- 2匹(♀)のConditional KOマウスを獲得

新たな基礎技術として創薬研究に応用可能

てんかんモデルの創出～Yok:ddYマウスの資源化～

nbio007 Yok:ddY

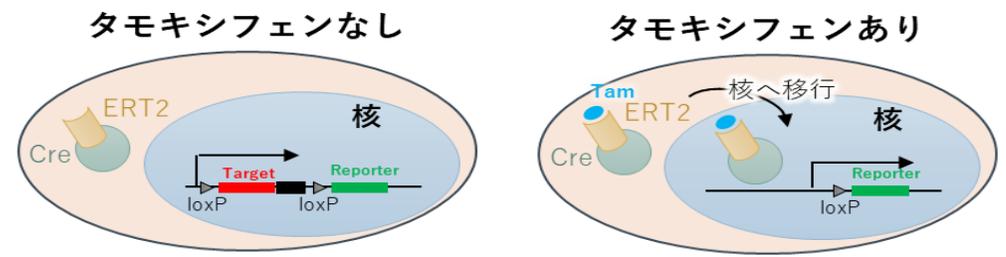


- 医薬基盤研のddyコロニーから独自に発見した自然発症のてんかんモデルマウス
- 近交化を進めておりほぼ100%てんかんの前兆(頭部の痙攣)が認められる
- 発症は20～32週齢以降のため、既存のてんかんモデル(※)より産仔が得られやすい

【解決策】 AAVを用いたノックイン技術の応用

→CreERT2遺伝子とP2A遺伝子の組合せ

<CreERT2システム>：タモキシフェンによって遺伝子発現を制御



<P2Aシステム>：自己消化ペプチド(P2A)→タンパク質を独立して発現



	F5	F6	...	F32	F33
前兆確認日齢	173±54	142±38		88.3±20	95.5±17
てんかん発症日齢	210±99	193.3±211		172±22	176.2±66
てんかん前兆発症率(%)	34.2	32	...	94	100
てんかん発症率(%)	13.1	26.3		22	23
産仔数	5	5.9		4.9	5.2
離乳率(%)	48.7	71.9		76.6	90.4

胚凍結技術の開発による資源化

新たな創薬研究用資源：てんかんモデルマウスとして期待

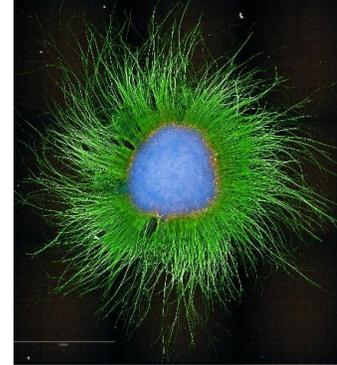
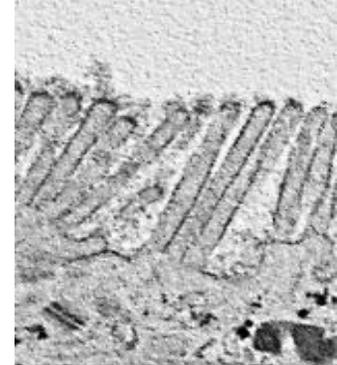
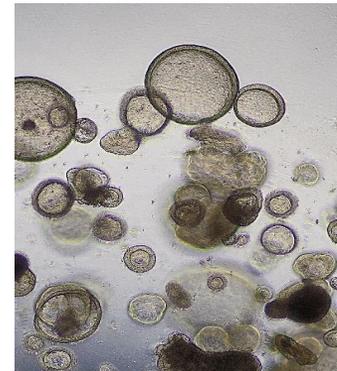
『創薬資源研究支援センター』における今後の取組

新規資源による研究ツール開発

- ・ ヒトiPS由来機能細胞モデルの構築
BBBモデル、ヒト肝細胞モデルの開発
- ・ 機能性オルガノイドによる創薬研究ツールの開発
ヒト腸管・肝臓オルガノイドによるADMET評価系の開発

開発した新規資源の提供体制構築

- ・ 研究資源輸送・凍結保存技術開発
組織輸送液、凍結保護剤の開発（上市）
- ・ 新規資源の充実/盤石な提供体制の構築
ニーズに合った新規資源の提供体制構築・運営



創薬資源の提供を通じて迅速・確実な創薬研究等の実施を支援する